ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1984 N° 53

LES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DE LA MAMELLE CHEZ LA SOURIS ET LA RATTE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1984
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

Madame KARIME née DEBADTS Geneviève,
Marie - José, Georgette
Née le 18 juillet 1958 à BOULOGNE - SUR - MER (Pas de Calais)

Jury :

Président : M. GUILHEM
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs :
M. MAGNOL
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. VAN HAVERBEKE
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Association des Élèves
E. N. V. T.

Univ. Library
Bonn

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547621_0067

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1984 N° 53

LES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DE LA MAMELLE CHEZ LA SOURIS ET LA RATTE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1984
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

Madame KARIME née DEBADTS Geneviève,
Marie - José, Georgette
Née le 18 juillet 1958 à BOULOGNE - SUR - MER (Pas de Calais)

Jury :

Président : M. GUILHEM
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : M. MAGNOL
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. VAN HAVERBEKE
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Association des Élèves
E. N. V. T.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. LAUTIE
Directeur honoraire ..... M. FLORIO
Professeurs honoraires ..... MM. BRIZARD
SAURAT
GODFRAIN

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire ..... Mme BURGAT-SACAZE
Maître-Assistant ..... M. PETIT

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... MM. RICO
Professeur sans chaire ..... BRAUN
Maître-Assistant agrégé ..... BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale
Informatique biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... MM. PAVAUX
Maître-Assistant Agrégé ..... LIGNEREUX
Maître-Assistant Agrégé ..... SAUTET

Organogénèse – Tératologie
Anatomie générale – Anatomie appliquée

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... MM. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé ..... TOUTAIN

Physiologie – Pharmacodynamie
Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE – ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire ..... MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire ..... CABANIE
Maître-Assistant Agrégé ..... MAGNOL

Histologie – Embryologie
Anatomie Pathologique – Clinique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire ..... MM. LABIE
Maître de conférences ..... EECKHOUTTE
Maître-Assistant Agrégé ..... Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et
Technologie des denrées alimentaires
d'origine animale – Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire ..... MM. DORCHIES
Maître de Conférences ..... FRANC
Maître-Assistant Agrégé ..... DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée – Ecologie
Parasitologie externe – Dermatologie
Parasitologie interne – Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire ..... MM. LESCURE
Professeur sans chaire ..... GUELFI
Maître-Assistant agrégé ..... REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des
Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... MM. TOURNUT
Maître de Conférence ..... BEZILLE
Maître-Assistant ..... JOUGLAR
Maître-Assistant ..... SCHELCHER

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour
Clinique – Consultation itinérante

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... MM. CAZIEUX
Maître de Conférences ..... GENEVOIS
Maître-Assistant Agrégé ..... AUTEFAGE
Maître Assistant ..... FAYOLLE

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale
Radiologie – Technique chirurgicale
Anesthésiologie – Pathologie chirurgicale
Traumatologie – Podologie orthopédique – Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... MM. FERNEY
Professeur sans chaire ..... ROYAL
Maître-Assistant ..... BERTHELOT

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle
Sémiologie et propédeutique
Pathologie de la Reproduction
Obstétrique et pathologie du nouveau-né
Clinique – Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES – ZOONOSES LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... MM. CHANTAL
Maître-Assistant ..... PICAVET
Maître-Assistant ..... LACHERETZ

Epidémiologie – Maladie Contagieuses
Zoonoses – Législation sanitaire – Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE – MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... MM. LAUTIE
Maître de conférences ..... EUZEBY
Maître-Assistant ..... MILON

Microbiologie – Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire ..... MM. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... DARRE
Maître-Assistant ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie – Génétique animale
Extérieur – Zootechnie et économie générales
Ethologie appliquée, Sciences, Techniques
Economie de l'Elevage et des Productions animales
Insémination artificielle – Organisation de l'Elevage

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... MM. FALIU
Professeur sans chaire ..... GRIESS
Maître-Assistant ..... ENJALBERT

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie – Alimentation

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924.

Les Lésions Précancéreuses de la Mamelle chez la Souris et la Ratte

A MES PARENTS,

A " FAWAZ " MON EPOUX.

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur GUILHEM

Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Hommage respectueux

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Maître Assistant Agrégé MAGNOL
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

En remerciement pour la qualité de son enseignement.

Qu'il trouve exprimé ici notre gratitude

Monsieur le Professeur VAN HAVERBEKE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Que nous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

PLAN

INTRODUCTION

1 ere Partie :

LA SOURIS

I)LES DIFFÉRENTES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES

I.1 - LES LESIONS ACINEUSES

A) Morphologie
B) Localisation des HAN
C) Evolution en fonction de l'âge
    a) la taille des HAN
    b) le nombre des HAN
D) L'hormono-dépendance

I.2 - LES LESIONS CANALICULAIRES ET CANALAIRES

A) Les lésions canaliculaires
    a) caractéristique des canalicules
    b) les plaques
        § morphologie
        § évolution en fonction de l'âge = la taille
        § l'hormonodépendance

c) les hyperplasies canaliculaires

§ morphologie

§ cas des nodules hyperplasiques des petits canalicules

B) Les lésions canalaires

I.3 - NOUVELLE CLASSIFICATION : LE POUVOIR ANGIOGENE

A) Technique d'étude

a) les tissus mammaires étudiés

b) l'étude de la capacité angiogène

B) Les résultats

a) les tumeurs mammaires

b) les tissus mammaires normaux

c) les petits HAN primaires

d) les HAN des lignées D_1 et D 2

II) De l'Etat Précancéreux à la Tumeur Cancéreuse

A) L'EXPERIENCE DE De OME : Les HAN, LESIONS PRECANCEREUSES?

I) Technique d'étude

II) Résultats

III) Commentaires

B) DEVENIR MORPHOLOGIQUE DES LESIONS PRECANCEREUSES

C) LES FACTEURS DE DEVELOPPEMENT

I) Les facteurs endogènes

- l'hérédité
- les hormones

- les facteurs immunologiques
- les cellules normales

II) Les facteurs exogènes
- les facteurs chimiques
- les facteurs biologiques

D) L'ORIGINE DES LESIONS PRECANCEREUSES

I) L'initiation

II) La promotion.

2 ème Partie :

LA RATTE

I) LES DIFFÉRENTES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES

I.1 - LES H.A.N.

A) Les Han = lésions prénéoplasiques

B) Les Han ne sont pas forcément prénéoplasiques

I.2 - LESIONS FIBREUSES

I.3 - LES HYPERPLASIES CANALICULAIRES

II) DE L'ETAT PRÉCANCÉREUX À LA TUMEUR CANCÉREUSE

II.2 - DEVENIR MORPHOLOGIQUE DES LESIONS PRECANCEREUSES

II.3 - LES FACTEURS DE DEVELOPPEMENT

A) Les facteurs endogènes- hormones

1) oestrogène et progestérone

a) action précoce

b) action ultérieure

2) la prolactine

a) interaction prolactine, oestrogène

b) la prolactine

3) l'hydrocortisone

B) Les facteurs exogènes

1) les facteurs chimiques
   a) un exemple : le 7.12 DMBA
   b) l'effet du régime alimentaire
2) les facteurs physiques
3) les facteurs biologiques

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Le cancer, maladie de notre époque, est un phénomène encore très peu connu. De nombreux mystères persistent tant dans ses origines, que dans les facteurs de son développement, et les traitements, associés ou non, qui nous permettraient de lutter efficacement et en toutes circonstances.

La souris est un modèle d'étude pour les tumeurs mammaires, car elle présente deux gros avantages. Premièrement, dans cette espèce, les tumeurs mammaires sont localisées sous la peau, elles sont donc facilement visualisables quantifiables et mesurables. Nous pouvons aussi les enlever en totalité pour différentes études.

Le deuxième avantage est que la souris présente une bonne matière d'étude quant aux facteurs étiologiques possible des cancers spontanés et provoqués.

Aussi, nous étudierons principalement la souris, puis en comparaison nous aborderons la ratte.

Pour chaque espèce, le but de cette étude sera de décrire, dans une première partie les différentes lésions précancéreuses avec leurs circonstances d'apparition, puis dans une seconde partie, la transformation lésion précancéreuse/tumeur cancéreuse avec les différents facteurs de développement.

Avant d'aborder cette étude, nous aimerions donner une définition des lésions précancéreuses :

- la lésion précancéreuse serait un état pathologique qui, de manière statistiquement significative, précède et favorise l'apparition d'un cancer.

LA SOURIS

I. - Les Différentes Lésions Précancéreuses

Suivant une classification anatomique, nous pouvons distinguer deux grands groupes de lésions précancéreuses chez la souris : les lésions acineuses, les lésions canaliculaires et canalaires.

I.1.) LES LESIONS ACINEUSES

A) LA MORPHOLOGIE (figure n°1)

Les lésions précancéreuses acineuses chez les souris sont représentées par les nodules hyperplasiques alvéolaires ou HAN (Hyperplastic alveolar nodules).

Ces nodules sont constitués d'une association d'acini en nombre très variable qui peut aller de la dizaine à plusieurs centaines. Au niveau des HAN, il n'y a pas de réaction du tissu conjonctif.

En fait, on peut voir :

- des acini constitués d'une simple couche de petites cellules présentant des figures mitotiques peu fréquentes et des signes sécrétoires occasionnels,

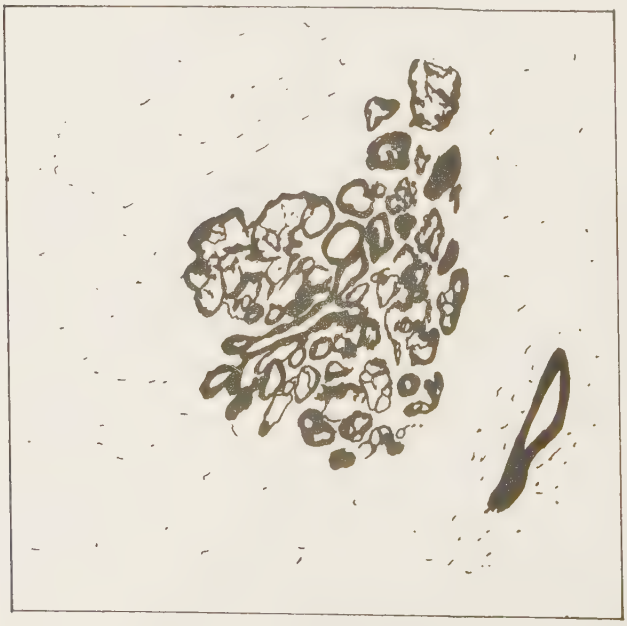
Ces cellules sont disposées sur une fine membrane basale.

La lumière de ces acini peut être comblée par des cellules proliférantes, mais elle est, le plus souvent, vide ou distendue par des sécrétions.

Figure 1

Trois nodules hyperplasiques alvéolaires
(x 10)

Préprations colorées à l'hématoxyline et à l'éosine.



Coupe d'un nodule hyperplasique alvéolaire

- le stroma interstitiel,lui, contient peu de cellules inflammatoires et peu de macrophages. Ces nodules sont compacts et se dégagent légèrement du stroma.

La différenciation entre nodules et lobules mammaires normaux semble donc très difficile tant par les tests histologiques que cytologiques.

Par contre, dans presque tous les HAN, grâce au microscope électronique on peut retrouver des particules MTV (Murine Mammary tumor Virus)

B) LA LOCALISATION DES HAN

Il n'existe pas de localisation préférentielle des HAN chez la souris. Leur nombre varie beaucoup d'une souris à l'autre, d'une glande mammaire à l'autre.

C) EVOLUTION EN FONCTION DE L'AGE

a) la taille des HAN

En pratique, on mesure les lésions acineuses , et elles sont considérées comme nodules si leur plus gros diamètre est supérieur à 0,1 mm. Suivant la taille des lésions, on peut distinguer les petits nodules et les gros nodules.

Les petits nodules : ils apparaissent à 4 mois , leur nombre augmente jusqu'à 10 mois, puis disparaissent pour la plupart, sauf quelques-uns qui se transforment en gros nodules.

Les gros nodules : ils apparaissent plus tard et en nombre modéré. Les plus gros peuvent se cancériser, mais ils subissent,le plus souvent, une involution sénile.

Sur 21 glandes mammaires de souris femelles vierges âgées de 14 à 20 mois uniquement deux gros nodules ont été retrouvés

Ceci pose le problème du nombre des HAN par rapport à l'âge de la souris.

b) le nombre des HAN

Nous venons de voir que la grande majorité des nodules régressent au bout d'un certain temps.

En effet, chez des femelles vierges BALB/cf C_3H, on ne retrouve au niveau des mamelles et après sénescence que quelques gros nodules. De toutes façons, ces nodules persistants, après évolution sénile ne se transforment que très rarement en tumeur. La cause en est inconnue, mais, il est probable que les nodules d'animaux âgés ne possèdent pas les stimuli hormonaux suffisants à leur carcinogénèse.

En conclusion, on peut dire qu'il existe trois sortes de HAN

- 1) des HAN qui se développent en tumeurs mammaires palpables
- 2) des HAN qui involuent
- 3) des HAN qui ne peuvent ni involuer, ni se tumoriser.

D) L'HORMONO-DEPENDANCE

Grâce à des souris C_3H hypophysectomisées, ovariectomisées et surrénalectomisées, on a pu déterminer différentes combinaisons hormonales nécessaires :

. au développement de la mamelle,
. à la formation du lait,
. à la genèse des nodules,
. à la maintenance des nodules,
. à la transformation des nodules en tumeur.

La combinaison hormonale minimale pour la formation des nodules ainsi que pour la mammogenèse a été :

Oestradiol + un stéroïde en C_{21}
+ de la STH (hormone somatotrope)
+ de la MH (hormone mammotrope)

Par contre, la maintenance de ces nodules ne nécessite que :

des corticoïdes + de la MH ou de la STH

Donc les HAN formés deviennent indépendants des oestrogènes.

De plus des femelles gestantes, à haut risque de cancer mammaire, subissent,après hypophysectomie,une régression complète des tissus mammaires normaux, par contre, les plus gros HAN ne régressent pas et la prévention des tumeurs n'est pas totale.

Ceci nous montre que les nodules hyperplasiques acineux, dans leurs derniers stades, deviennent hormono-indépendants.

I.2.) LES LESIONS CANALICULAIRES ET CANALAIRES

A) LES LESIONS CANALICULAIRES

a) caractéristiques des canalicules

Le terme de canalicule signifie les petits canaux pré-acineux. La structure histologique de ces canalicules ressemble plus aux acini qu'aux canaux plus importants.

On a entre autre absence de structures élastiques en périphérie des acini et des canalicules, par opposition aux canaux qui, eux, en possèdent.

Il en est de même pour leur fonctionnement. Au cours de la gestation, on observe une prolifération, uniquement des acini et des canalicules. D'un point de vue physiologique, les acini et les canalicules semblent être contrôlés essentiellement par la progestérone et les hormones pituitaires mammotropes.

Deux types de lésions précancéreuses semblent exister au niveau des canalicules :

- les plaques
- les hyperplasies nodulaires.

b) les plaques

- Morphologie

FOULDS, en 1956, a observé histologiquement, sur des souris hybrides RIII, des tumeurs dépendantes de l'état de gestation.

Ces tumeurs ayant une structure symétrique et organoïde, il les a appelées : plaques . D'un point de vue histologique, les plaques sont formées , au centre,d'une médulla,et d'un cortex en périphérie.

La médulla est constituée de tissu adipeux et d'un ensemble de tubules d'aspect normal.

Le cortex, lui,apparaît plus compact et les tubules sont disposés de façon radiale.

Les plaques sont donc composées de canalicules ayant l'aspect de canaux mammaires mais n'ayant pas de revêtement élastique.

Les plaques semblent être, comme les nodules hyperplasiques alvéolaires, une étape dans le développement des tumeurs mammaires. Plaques et HAN étant des étapes différentes, non successives.

Après avoir décrit ces lésions,voyons leur évolution en fonction de l'âge des animaux.

- Evolution en fonction de l'âge

. La taille des plaques (31)

Nous avons vu précédemment que ces lésions sont fonction de l'état de gestation. En effet, pendant la gestation, les plaques vont grossir petit à petit, et vers la fin de la gestation, atteindre leur développement maximum en ayant les caractères histologiques typiques décrits plus haut.

Après la mise-bas du tissu conjonctif prend la place des structures épithéliales, les plaques régressent et sont remplacées par un stroma sclérotique formant une petite masse.

A chaque gestation suivante, les plaques recommencent leur développement puis leur régression,ainsi de suite, jusqu'à ce qu'elles modifient leur sensibilité où qu'elles deviennent tout simplement insensibles aux gestations.

Les plaques en fin de gestation sont des disques de 0,5 à 1 cm de diamètre pour une épaisseur de 0,1 à 0,2cm.

- L'hormono-dépendance

Ces lésions ayant une croissance qui varie avec l'état de gestation de la souris, il paraît logique d'en déduire leur hormono-dépendance. En effet, FOULDS, en 1947,au moyen de transplantations sous-cutanées a montré que les plaques avaient besoin d'oestrogènes pour leur croissance. VAN NIE et DEIX, en 1971, ont démontré, eux, la nécessité des oestrogènes et de la progestérone pour le développement des plaques.

En 1969, NAIR et coll. ont utilisé des lésions provenant de souris BALB cf GR. Ces plaques ont été transplantées dans le tissu adipeux mammaire de souris vierges BALB/c. 3 mois plus tard, l'examen de ces bourrelets graisseux n'a révélé que la présence d'excroissances morphologiquement identiques aux canaux mammaires normaux des femelles vierges.

Il apparaît donc évident que les plaques ont besoin d'hormones pour grandir mais aussi pour se maintenir.

Après les plaques, voyons les autres lésions précancéreuses canaliculaires : les hyperplasies.

c) les hyperplasies canaliculaires (figure 2)

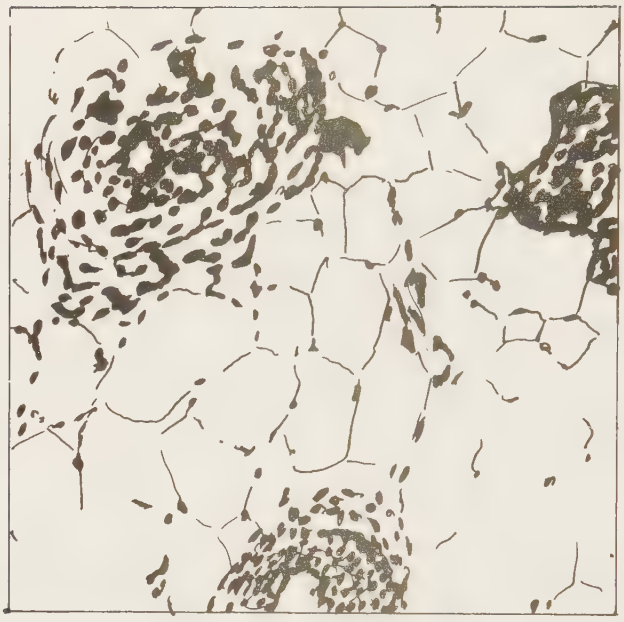
- La morphologie

Les lésions hyperplasiques canaliculaires, observées chez des souris traitées avec des carcinogènes, semblent se diviser en deux catégories :

- des lésions existant chez des souris BALB/c traitées au DMBA(20)
- des lésions existant chez des souris C 57 BL et(C 57BLxDBAf)F 1 traitées à l'urethane.Les différentes études étant réalisées par MEDINA et WARNER en 1976.(22)

Les lésions observées chez les souris traitées au DMBA sont caractérisées par des hyperplasies canalaires atypiques souvent associées à des structures ressemblant à des bourgeons terminaux sub- normaux. Dans ces lésions, il existe plusieurs canalicules , souvent reliés à un canal plus large. Quelquefois, les hyperplasies canaliculaires atypiques sont associées,et semblent même donner naissance,à des tumeurs mammaires adjacentes.

Figure n°2



Prolifération intraluminale canaliculaire
(x 200)

Souris Balb/c de 10 mois traitées au DMBA (coloration à l'hématoxyline

Hyperplasie canaliculaire

D'un point de vue histologique, les canalicules sont caractérisés par un épithélium intra-canalaire hyperplasié , décrivant des cercles concentriques partant de la périphérie et remplissant petit à petit la lumière du canalicule. Chez les souris traitées à l'uréthane les lésions concernent les canalicules de différentes tailles mais aussi les lobules (un lobule comprenant l'acini et le canalicule le plus fin qui correspond). Dans ces lésions, il n'apparaît pas de bourgeons terminaux, mais, histologiquement on retrouve comme précédemment tous les différents degrés d'hyperplasie épithéliale intraluminale.

La caractéristique commune à ces deux types de lésion est la présence, dans certains cas extrêmes, au niveau des cellules hyperplasiées intraluminales ,de carcinomes intracanalaires qui ressemblent à ceux rencontrés dans l'espèce humaine.

La présence de ces carcinomes dans les canalicules hyperplasiés et ressemblant beaucoup histologiquement à des lésions précoces du cancer du sein, peut nous faire penser que ces lésions sont une étape intermédiaire à partir de laquelle se développent les néoplasmes.

-Cas des nodules hyperplasiques des petits canalicules

Les nodules hyperplasiques des petits canalicules mammaires chez la souris sont des lésions assez rares. Ils n'ont été observés que quelques fois (GARDNER.1942 - HUSEBY &BITTNER. 1946).

Ces lésions apparaissent comme une prolifération extensive de très fins canalicules. Ces derniers sont disposés de façon radiale et semblent partir d'un point relativement précis. Cela nous donne une lésion en forme d'étoile où les branches apparaissent lisses car ni un acinus ni d'autres canalicules ne semblent s'y rattacher.

L'image histologique est encore inconnue. Aussi, comme ces nodules apparaissent dans les mêmes circonstances que les plaques à savoir à l'état de gestation, on peut émettre l'hypothèse que nodules et plaques seraient une seule et même lésion.

Cette suggestion n'a pas encore trouvé de réponse.

B) *LES LESIONS CANALAIRES*

Les canaux excréteurs de la mamelle semblent dépendre d'hormones différentes de celles qui contrôlent la partie sécrétrice du parenchyme mammaire, à savoir les canalicules et les acini. En effet, les canaux ne subissent pas de réduction notable pendant la période de repos de la glande.

Il est admis que le développement du système canalaire est essentiellement contrôlé par les oestrogènes.

Tout ceci nous laisse penser que la genèse des lésions précancéreuses concernant les canaux sera différente de celle concernant les acini et les canalicules.

Les lésions précancéreuses des canaux mammaires sont très rarement observées chez la souris et, par conséquent, sont aussi très mal connues. Toutes les lésions observées sont composées de structures intracanalaires très grêles. Il s'agit de projections épithéliales qui tapissent la lumière des canaux. Généralement, ces lésions donnent naissance à des carcinomes mammaires (FOULDS. 1956).

III.1.) NOUVELLE CLASSIFICATION : LE POUVOIR ANGIOGENE

Nous avons vu précédemment qu'il est parfois difficile de distinguer les lésions précancéreuses des tissus mammaires normaux, par exemple, les HAN et les lobules normaux mammaires.

L'étude du pouvoir angiogène des tissus peut faciliter cette distinction. En effet, si l'on peut établir une corrélation entre le pouvoir oncogène et la capacité angiogène d'une lésion, la reconnaissance d'une lésion précancéreuse sera plus aisée.

A) TECHNIQUE D'ETUDE (15)

Le but est donc de comparer la capacité angiogène des tissus mammaires normaux, prénéoplasiques et néoplasiques.

a) les tissus mammaires étudiés

Ces tissus proviennent de souris femelles de lignées C3H, C3H-A et C3H - AfB. Ce sont toutes des lignées à haut risque de carcinomes mammaires spontanés.

C3H et C3H -A possèdent des virus MTV(Mammary tumor virus)
C3H - AfB ne possèdent pas de virus MTV mais des N.I.V. (nodule inducing virus) sont présents.

Des mamelles de ces souris, on extrait :

- du tissu mammaire normal sans gros vaisseaux sanguin apparent et sans anomalie visible
- des petits HAN, de 1 à 2 mm de diamètre, identifiés par leur pigmentation jaune-brun (et sélectionnés un peu au hasard à partir de glandes mammaires apparemment normales)
- des HAN extraits de la région centrale de bourrelets graisseux,de mamelles n'ayant aucune masse tumorale visible. Les souris qui possèdent ces HAN appartiennent à des lignées D1 (à faible potentiel tumoral) et D2 (au potentiel tumoral élevé)
- des tumeurs mammaires monokystiques vascularisées ayant 3 à 10 mm de diamètre.

La moitié des prélèvements est fixée pour examen histologique, l'autre moitié est destinée à l'implantation intra-oculaire.

Un résumé de différentes biopsies avec leur origine est donné dans le tableau suivant (tableau n°1).

Le Tissu	Donneur	Age (mois)	Histoire gynécologique	Caractéristiques histologiques	Nombre de souris donneuses	Nombre d'implants
Normal	C3 H-A^{y}	2-12	V (a) M RB(NP)	Canaux + des alvéoles dans du tissu adipeux	11	63
Petits HAN primaires	C3 H-A^{vy}	6-9	V M	Hyperplasie alvéolaire focale,plus ou moins secrétante	9	23
	C3 H-A^{vy}fB	18-21	RB			
Lignées HAN D1	BALB/c-Crg^{1}	3-6	V	Hyperplasie lobulo-alvéolaire diffuse	6	59
D2					8	109
Tumeurs mammaires	C3 H-A^{vy}	6-9	V	Adénocarcinome	5	31
	C3H-A^{vy}fB	17-21	M RB	Adénocarcinome Adénoacanthome	15 2	59 8
(a) V= vierge RB = retiré de l'élevage M = multipare NP = non en gestation					56	352

Tableau n°1 : Gimbone (M.A) - Gullino (P.M) (15)

b) L'étude de la capacité angiogène

Pour étudier cette capacité on pratique une biopsie du tissu mammaire à étudier que l'on transplante à la surface de l'iris dans la chambre antérieure d'un oeil de lapin blanc néo-zélandais.

La prolifération des vaisseaux sanguins de l'iris est étudiée 21 jours plus tard :

- in vivo : au moyen de la " lampe à fente " et de l'angiographie à la fluorescéine
- de façon post-mortem, par l'injection de charbon colloïdal filtré qui permet de souligner la microvascularisation des tissus iridiens normaux et implantés.

Enfin, les tissus biopsiés sont examinés sous forme de coupes histologiques.

A partir de ces coupes, on détermine :

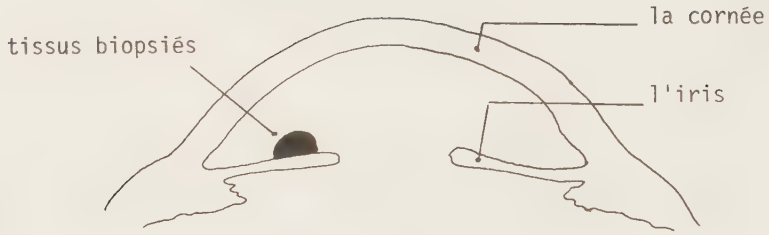
. la viabilité du tissu
. son infiltration par des cellules de l'hôte
. la densité des petits vaisseaux iridiens
. la présence de cellules endothéliales hyperplasiques
. la présence de mitoses
. l'importance de la réaction inflammatoire dans le stroma iridien périphérique.

B) LES RESULTATS (figure n°3)

a) les tissus mammaires normaux

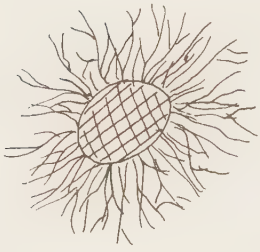
A la suite de ces biopsies, on a pu observer une prolifération de la microvascularisation iridienne que dans de très rares cas. Sur 63 implants provenant de 11 glandes mammaires, 4 seulement ont fourni une prolifération néovasculaire soit 6%.

Figure n°3



Localisation de l'implantation
La transparence de la cornée permet une observation directe in vivo

Implant tumoral
après 5jours



l'implant reste opaque
vasoprolifération importante

Implant de
tissu normal

l'implant devient :
transparent
vasoprolifération très
faible, voire absente.

Ces 4 implants provenaient de deux femelles âgées de 6 à 9 mois, et retirées de la reproduction. Les tissus adjacents à ces implants contenaient des acini hyperplasiques mais pas de tissus carcinomateux.

b) les tumeurs mammaires

Sur 98 implants provenant de 22 tumeurs mammaires, 89 ont donné une prolifération des vaisseaux sanguins iridiens soit 90%.

Ceci quelque soit :

- le type de la tumeur (adénocarcinome ou adéno-acanthome)
- le type de donneur (MTV négatif ou MTV positif)
- le diamètre du fragment d'implant : 0,4 à 2mm
- le traitement ou non des lapins aux corticoïdes.

c) les petits HAN primaires

Sur 23 implants provenant de 9 lésions, 7 ont donné une réponse néovasculaire positive soit 30 %.

d) les HAN des lignées D1 et D2

Pour la lignée D1,sur 59 implants,19 ont une réponse positive soit 32%.

Quant à la lignée D2, sur 109 implants, 83 ont une réponse positive, soit 76%

Tous ces résultats étant les mêmes que le lapin soit ou non sous traitement aux corticoïdes.

En résumé :

Tissu	Positivité
. tissu normal	6 %
. tissu tumoral	90 %
. Han primaire	30 %
. HAN D1(faible potentiel tumoral)	32 %
. D2(haut potentiel tumoral)	76 %

Le taux de positivité des lésions dites précancéreuses est donc compris entre celui du tissu mammaire normal et celui du tissu tumoral.

Ainsi, la capacité angiogène représenterait un nouveau critère biologique pour reconnaître les tissus précancéreux de la mamelle chez la souris.

Ces observations relèvent du concept d'une progression dans la malignité des lésions précancéreuses. Ces lésions représenteraient une étape reconnaissable parmi les multiples étapes du processus de la cancérisation des tissus.

La plupart de ces lésions régressant, seules quelques-unes peuvent évoluer vers la tumeur. Cette méthode a l'avantage de mesurer en quelque sorte le risque de cancérogenèse. En fonction de ce potentiel, une nouvelle classification pourrait être mise en oeuvre.

Des techniques plus pratiques pour déterminer la capacité angiogène devraient faciliter l'étude des lésions précancéreuses dans l'espèce humaine.

II.- De l'Etat Précancéreux à la Tumeur Cancéreuse

Après avoir essayé de décrire les principales lésions précancéreuses connues, on va envisager le passage de ces lésions à la tumeur cancéreuse ?

Pour cela, on peut toujours se poser le problème : qu'est-ce qui nous prouve que ces lésions soient précancéreuses ?

De OME, en 1959, est l'un de ceux qui ont commencé à répondre à cette question. (11).

A) LES HAN = LESIONS PRECANCEREUSES ?

Depuis longtemps, les HAN étaient considérés comme lésions précancéreuses mais ceci était toujours mis en évidence de façon indirecte. En 1959, l'équipe de recherche de K.B De OME a réussi, grâce à des nouvelles techniques de transplantation, à prouver de façon directe la nature précancéreuse des nodules hyperplasiques alvéolaires. C'est-à-dire à prouver que les tumeurs mammaires se développent plus fréquemment à partir des nodules qu'à partir du tissu mammaire normal.

I) TECHNIQUE D'ETUDE (11)

Trois séries d'expériences sont réalisées:

- des transplantations au niveau du tissu sous-cutané dorsal
- des transplantations au niveau des bourrelets graisseux mammaires
- des retransplantations d'implants sous-cutanés, au niveau des bourrelets graisseux mammaires.

a) Origine des implants

Les HAN proviennent de souris C 3 H/He Crg 1 multipares, ni en gestation, ni en lactation, et porteuses de tumeurs. Les tissus mammaires normaux proviennent des mêmes souris donneuses.

Les implants sont de tailles égales et proviennent de mamelles au repos.

b) Transplantation sous-cutanée (figure n°4)

Les greffes se font sur 3 types de souris receveuses C 3H

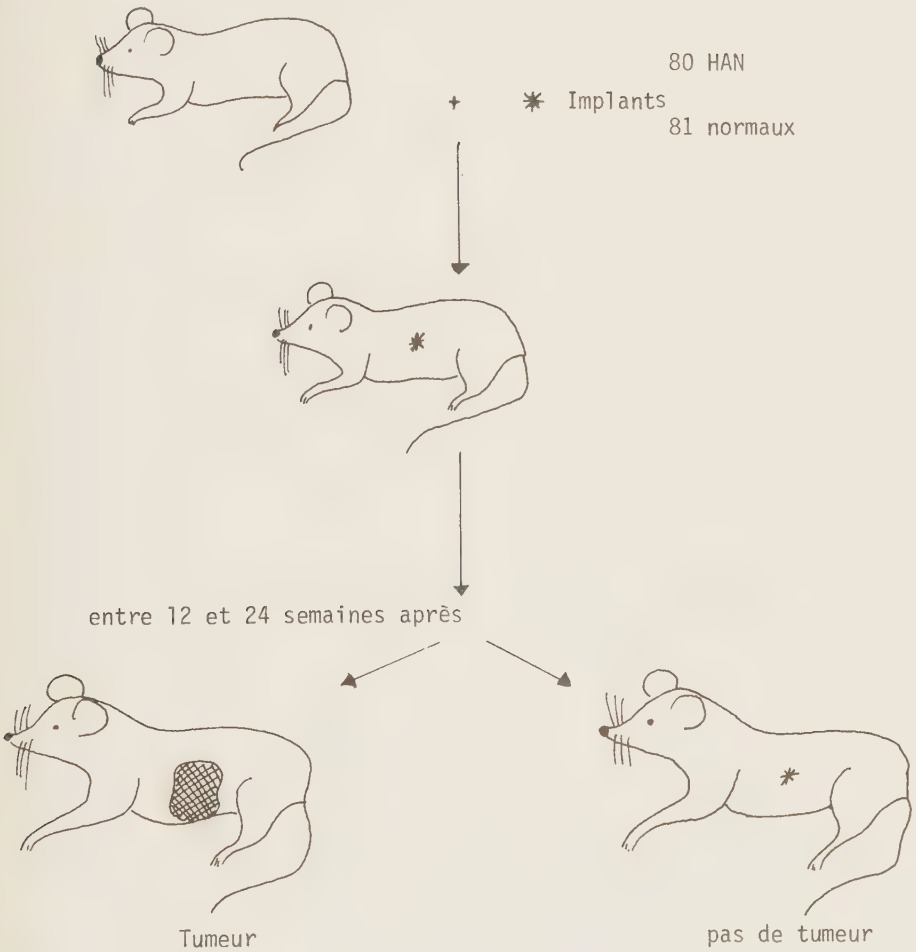
(1) des souris nommées, C 3H/non tumor, car elles représentent une lignée qui possède un taux de tumeurs mammaires spontanées faible. De plus, la moyenne d'âge d'apparition des tumeurs dépasse 18 mois.

(2) des souris femelles C3 He/ C57 Bl, vierges et jeunes, mais aussi multipares et vieilles

(3) des souris femelles C3 H/He Crgl vierges et multipares.

Figure n°4

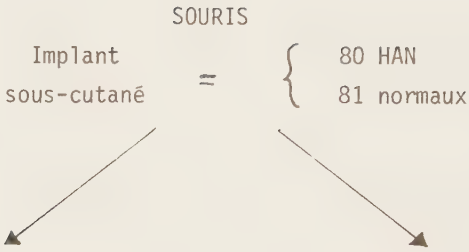
. Transplantation sous-cutanée



Mort - Sacrifice

66 à 80 semaines après le début
= mort
retransplantation éventuelle.

I l'expérience



Premier groupe de souris

Sacrifices entre la 12e et la 24e semaine

Sur ces souris, à cette époque, sont apparues des tumeurs qui risquaient de recouvrir le site de la transplantation, le rendant méconnaissable.

2e groupe de souris

Sacrifices entre la 66e et la 80e semaine

On sacrifie le reste des souris dans le but d'une retransplantation mammaire éventuelle de l'implant originel

Sur chaque souris sacrifiée, le tissu sous cutané dorsal est examiné au microscope à dissection.

Figure n°5

Transplantation au niveau des bourrelets graisseux mammaires

19 souris de 3 semaines

Implant

Ø tissu normal mammaire

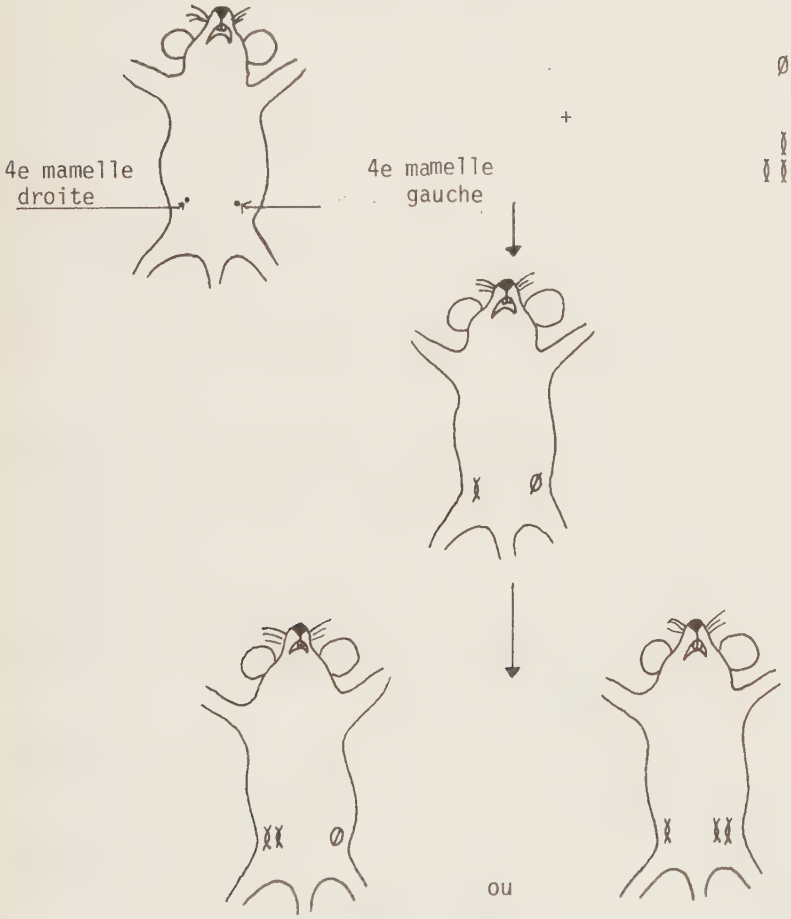
tissu nodulaire

tumeur

4e mamelle droite

+

4e mamelle gauche



mort

Etude des Deux Transplants

Sur chaque transplant, on étudie sa viabilité et son stade morphologique. Il est ensuite préparé soit pour une étude histologique, soit pour une retransplantation.

c) *Transplantation au niveau des bourrelets graisseux mammaires* (cf. figure n°5)

§ les souris receveuses

Ce sont 19 souris C3H/He Crgl femelles âgées de 3 semaines

§ expérience

Chaque souris reçoit au niveau de la 4e paire de mamelles, à gauche, un implant de tissu mammaire normal, à droite, un implant nodulaire.

Ces femelles sont mises en cage avec des mâles jusqu'à ce que chacune d'elles ait fait une portée. Lorsque des tumeurs palpables apparaissent, la souris hôte est sacrifiée afin d'étudier l'implant droit et gauche.

Cette étude se fait grâce au microscope à dissection. La nature des néoformations est déterminée et l'on décide si l'on retransplante ou non. Le reste des bourrelets graisseux est soigneusement disséqué et fixé pour une étude histologique.

d) *Retransplantation des transplants sous-cutanés* au niveau de bourrelets graisseux mammaires (cf. figure n°6).

§ souris hôtes

Des souris femelles C3 H/He Crgl âgées de 3 semaines

§ expérience

Les souris de la première série d'expériences, ayant reçu un transplant au niveau du tissu sous-cutané dorsal, 66 semaines plus tard vont être divisées en deux groupes.

Figure n°6 .

Retransplantation des transplants sous-cutanés

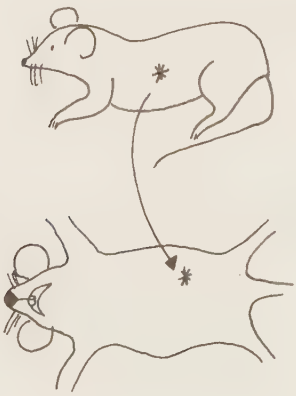
Souris de l'expérience 1
après 66 semaines

* Implant { HAN / Normaux

GROUPE I

GROUPE 2

Laissé pour observation
groupe témoin



mort
sacrifice

transplantation
au niveau de la
mamelle

8 semaines après, sacrifice
de toutes les souris

- un groupe est laissé intact pour observation (groupe témoin)
- l'autre groupe est sacrifié, on reprend les transplants sous-cutanés pour les placer au niveau des bourrelets graisseux mammaires d'autres souris jeunes.
  8 semaines après toutes les souris (des deux groupes) sont sacrifiées.

II) LES RESULTATS

a) Résultats des transplantations sous-cutanées

Les résultats globaux sont regroupés dans le tableau 3 , mais l'on peut souligner que :

. la seule tumeur qui soit apparue, provient d'un transplant nodulaire et non de la transplantation de tissus normaux. Cette tumeur est apparue 80 semaines après la transplantation, c'était un adénocarcinome.

. sur les 60 transplants nodulaires viables, 19 ont été encore classés comme HAN par opposition au 41 transplants normaux viables dont trois seulement se sont transformés en nodules.

b) Résultats des transplantations dans le bourrelet graisseux de la mamelle

- 10 tumeurs palpables sont apparues après 29 semaines
  9 sont apparues du côté droit (siège de la transplantation des nodules)
  1 tumeur est apparue du côté gauche (siège du transplant de tissu normal) (cf. tableau 4)

- une souris a été sacrifiée quand une tumeur inopérable est apparue au niveau du 5e bourrelet graisseux mais aucune tumeur n'était présente au niveau des transplants.

TABLEAU N°3

Résultats des transplantations sous-cutanées

HOTES		TRANSPLANTS											
		Normaux						Nodules					
Souris	Age (semaines) Histoire gynécologique	Nombre (°)			Morphologie des transplants viables			Nombre (°)			Morphologie des transplants viables		
		a	b	c	Normal	Nodules	Tumeur	a	b	c	Normal	Nodules	Tumeur
C 3H/non tumor	Vierge(10-12)	7	3	3	2	1	0	6	5	5	3	2	0
	Vierge(10-12)	26	17	12	11	1	0	26	22	21	9	11	1
C3He/C57 BL	Vierge(8-14)	3	2	1	0	1	0	3	3	1	0	1	0
	Vierge(8-14)	18	13	11	11	0	0	18	12	9	5	4	0
	Multip. (52)	1	1	1	1	0	0	2	1	1	1	0	0
C3H/He Crg 1	Vierge (59)	12	9	7	7	0	0	15	14	14	13	1	0
	Multip. (28)	14	6	6	26	0	0	10	10	9	9	0	0
	Total	81	51	41	38	3	0	80	67	60	40	19	1

(°) : a = Nombre de transplants b) de transplants retrouvés c) de transplants viables

(d'après De OME (M.K) et coll. (11)

Tableau n°4 : Tumeurs retrouvées après 29 semaines

	Tissus transplantés	
	Nodule Mamelle droite	Normal Mamelle gauche
Nombre transplanté	19	19
Nombre retrouvé	11	11
Nombre avec tumeurs	9	2(°)
Nombre sans tumeurs (°°)	1	1
Proliférations type nodulaire	9	2
Proliférations type normal	2	9

(°) dont une petite tumeur (2 x 2mm)

(°°) souris sacrifiée quand une tumeur est apparue au niveau de la 5e paire de mamelles

Tableau n°5 : Temps d'apparition des tumeurs palpables

	Nombre de tumeurs palpables						
Semaine	13	14	16	18	20	21	24
Nodule	2	1	2	1	2	1	0
Normal	0	0	0	0	0	0	1

8 souris ont survécu sans tumeur palpable.

- la distribution dans le temps (tableau n°5)

Les 9 tumeurs dérivées des transplants nodulaires sont apparues entre la 13e et la 21e semaines. La seule tumeur provenant du transplant de tissu normal n'est apparue que la 24e semaine.

Toutes les tumeurs étaient des adénocarcinomes.

- Evolution histologique des transplants

. la transplantation de tissus normaux provoque la formation de proliférations caractéristiques du type de tissu transplanté.

Ces proliférations glandulaires normales répondent au nouveau milieu hormonal endogène et leur stade de développement reste parallèle à celui de la glande mammaire-hôte.

. les transplants nodulaires peuvent produire 3 types de proliférations et fréquemment une combinaison des trois :

- le type le plus fréquent ressemble à une glande mammaire normale en état de gestation de 2 ou 3 semaines, même si la souris greffée est vierge
- le deuxième type de prolifération, assez fréquent, ressemble aux HAN
- le troisième type, le moins fréquent, ressemble à une glande normale au repos. Il provient certainement de canaux normaux transplantés en même temps que les nodules.

- Résultats histologiques

. Sur les 11 transplants nodulaires retrouvés, 9 possédaient des proliférations type nodulaire et 2 des proliférations type normal

8 tumeurs se sont développées dans les proliférations type nodulaire et une seule dans les proliférations type normal

. Sur les 11 transplants de tissus normaux, 2 seulement possèdaient des proliférations type nodulaire et 9 des proliférations type normal

La seule tumeur apparue à partir d'un implant de tissu normal provenait de prolifération normale.

c) retransplantation dans la mamelle d'implants sous-cutanés

Sur 55 tissus retransplantés, 45 (sans compter une tumeur retransplantée) étaient viables et 36 des transplants viables ont pu être classés comme tissu nodulaire ou normal et retransplantés au niveau des bourrelets graisseux mammaires (cf. tableau n°6).

Tableau n°6

Transplants sous-cutanés primaires		Transplants mammaires secondaires			
Tissu transplanté	Tissu retrouvé	Nombre de transplants	Normal	Nodule	Tumeur
Nodule	nodule	12	1	11	0
Nodule	nodule en régression	17	7	4	0
Nodule	tumeur	1	0	0	1
Normal	normal	25	11	2	0
		55	19	17	1

. Dans le groupe témoin

Après 80 semaines de transplantation sous-cutanée, les 37 implants retrouvés ont gardé la même morphologie. Sur ces 37 implants, 30 ont été retransplantés, 25 ont pu être classés et 22 ont produit des proliférations spécifiques.

Ces données nous montrent que des transplantations sous-cutanées pendant une période aussi longue que 80 semaines, ne détruisent pas la capacité de ces transplants à réagir de façon typique lorsqu'ils sont placés au niveau de la mamelle.

III) COMMENTAIRES

Les lésions précancéreuses sont des lésions qui produisent des tumeurs plus fréquemment et plus rapidement que de simples tissus mammaires normaux.

Si l'on prend cette définition, les expériences précédentes prouvent de façon directe la nature précancéreuse des HAN.

En effet, au niveau de la mamelle sur 19 implants nodulaires, 9 tumeurs sont apparues par opposition au 19 implants de tissu normal qui n'ont produit que 2 tumeurs (tableau n°4).

Par contre, ces transplantations ne permettent pas de dire que la transformation néoplasique se fait directement à partir des nodules. Il est clair que les proliférations nodulaires peuvent se tumoriser, car des tumeurs apparaissent au niveau des proliférations à des distances variables du site de transplantation.

Il est vrai aussi que des tumeurs apparaissent au niveau même du site de transplantation, mais il est impossible de déterminer si elles proviennent du transplant originel ou de proliférations provenant du transplant.

Le fait que les 11 transplants nodulaires mammaires ont donné 2 proliférations de type normal et que par opposition les 11 transplants normaux ont produit 2 proliférations hyperactives mérite des commentaires (tableau n°4).

En effet, cela signifie qu'une partie des canaux inclus dans les transplants nodulaires possède des cellules normales qui produisent des proliférations normales.

De même, les échantillons de glandes normales peuvent contenir des " cellules altérées " à l'origine de proliférations atypiques.

Cette technique présente de nombreux avantages . Par exemple, le fait de pouvoir transplanter des tissus normaux ou anormaux sur différentes souris ayant subi des traitements variables, a permis de déterminer la nature des facteurs de l'hôte, nécessaire à la sélection et à la transformation des HAN en tumeurs mammaires.

B) DEVENIR MORPHOLOGIQUE DES LESIONS PRECANCEREUSES (2)

Les lésions précancéreuses donnent des tumeurs cancéreuses de façon plus fréquente que les autres tissus mammaires, mais quels types de tumeurs produisent-elles ?

La classification histologique des tumeurs mammaires chez la souris a fait l'objet de nombreux travaux. Celle que nous retiendrons est la classification de DUNN (1959).

Les tumeurs mammaires peuvent être divisées en 5 principaux groupes :

- les adénocarcinomes types A, B, C.
- les adénoacanthomes,
- les carcinosarcomes.

En résumé, on peut définir :

- l'adénocarcinome comme une tumeur maligne ou cancer de nature épithéliale
  - . le type A est composé d'un ensemble de structures acineuses tapissées par un épithélium simple à cellules cuboïdes
  - . le type B, lui, est plus polymorphe. Il peut avoir une forme massive tubulaire, papillaire ou encore kystique
  - . le type C, moins commun, est composé de kystes tapissés par un épithélium simple à cellules cuboïdes. Une couche de cellules myo-épithéliales est présente tout autour.
- l'adénoacanthome est un carcinome dont une partie du tissu épithélial subit une métaplasie malpighienne
- les carcinosarcomes sont des tumeurs polymorphes associant une composante épithéliale et une composante mésenchymateuse histologiquement malignes

Les tumeurs mammaires les plus fréquentes se développant chez les jeunes souris infectées par Mu-MTV (Murine Mammary tumor Virus) sont les adénocarcinomes de type A et B. On peut aussi retrouver ces tumeurs sur des souris âgées. Les adénocarcinomes de type C et les adéno acanthomes sont

retrouvés sur des femelles très âgées.

Les carcinosarcomes résultent de traitements par les carcinogènes chimiques

Précédemment, nous avons vu que les lésions précancéreuses ne se transforment pas toujours (et même rarement) en tumeur. Il serait intéressant de voir maintenant les facteurs qui peuvent intervenir dans cette transformation.

C) LES FACTEURS DE DEVELOPPEMENT

1) *LES FACTEURS ENDOGENES*

Ils sont de 4 ordres

- les facteurs héréditaires
- les facteurs hormonaux
- les facteurs immunologiques
- les cellules normales entourant les cellules cancéreuses.

LES FACTEURS HEREDITAIRES (19)

Au cours des expériences précédentes,on a utilisé des lignées de souris à taux élevés de cancer mammaire et des lignées à taux faibles de cancer.

Y aurait-il un facteur génétique dans la formation du cancer ?

De nombreux chercheurs et, en particulier, MAUD SLYE (observations portant sur plus de 300 000 souris) ont créé par sélection et croisements consanguins des souches homozygotes sensibles ou réfractaires à certains cancers (poumon, mamelle, foie..).

Les souches sensibles : A, C3H, D.D., DBA/2 donnent des adénocarcinomes dont la fréquence est de 99%.

Les souches réfractaires sont, par exemple, les souches C 57 plombée (L ou M), C 57 noire.

Seulement l'hérédité n'explique pas tout.La constitution génétique d'une souris provoque une prédisposition à certains cancers qui ne s'extérioriseront que sous l'influence de divers facteurs tant endogènes qu'exogènes.

LES FACTEURS HORMONAUX

. Sexe et tumeurs mammaires

On observe, chez la souris à taux élevé de tumeurs mammaires spontanées, une incidence tumorale élevée chez les femelles uniquement.

Par contre, les oestrogènes provoquent le développement de cancers mammaires chez les souris mâles.

. La gestation et la lactation

La gestation : on constate chez les souris, MTV-infectées ou non , un nombre de cancers mammaires beaucoup plus élevé chez les femelles gestantes par rapport aux femelles non gestantes.

De plus, il a été mis en évidence, une relation direct entre le nombre de portées et l'incidence des cancers mammaires chez la souris A.

La lactation peut retarder le développement des tumeurs mammaires. FEKETE (1940) a démontré que l'on pouvait diminuer l'incidence tumorale chez des femelles DBA en prolongeant la lactation (en remplaçant les petits).

. Les différentes hormones

Les oestrogènes ovariens : il est démontré que l'ovariectomie précoce (avant l'âge de 7 mois) inhibe ou retarde le développement des tumeurs mammaires. De plus, oestrogènes et stilboestrol cancérisent la mamelle du souriceau mâle normalement épargnée.

Les oestrogènes surrénaliens : dans la lignée C 3H la surrénalectomie diminue la fréquence des tumeurs mammaires.

La gonadectomie chez des jeunes souris mâles et femelles provoque

une hyperplasie progressive des surrénales et, en même temps, le développement de tumeurs mammaires.

Après ovariectomie, les surrénales jouent un rôle de relais pour la production d'oestrogènes.

La progestérone : l'hypophysectomie réduit la fréquence des tumeurs mammaires.

Des greffes sous-cutanées et sous la capsule surrénale , de pituitaire augmentent la fréquence des tumeurs chez des souris résistantes et sensibles aux tumeurs mammaires.

De plus, la fréquence plus élevée des tumeurs mammaires chez les souris gestantes ou en pseudo-gestation laisse supposer que la progestérone favorise le développement cancéreux.

La prolactine(35):la suppression chronique de prolactine par le 2 bromo-α -ergocryptine (CB-154) chez des souris femelles nullipares ou multipares, arrête le développement des lésions mammaires prénéoplasiques (HAN) et stoppe la transformation de ces lésions en carcinomes.(33)

Le 17 β oestradiol et des contraceptifs oraux (Enovid) auraient le même effet. Ils sont,cependant, moins efficaces que le CB-154.

Des souris hybrides, provenant d'un croisement de souris à faible incidence tumorale (020 x DBA f) F_1 possèdent une incidence tumorale cancéreuse élevée après traitement à la prolactine.

Sur des animaux ovario-surrénalectomisés, 15 jours après l'apparition des premières tumeurs, on peut observer une régression tumorale.

L'évolution reprend si elles sont stimulées par la prolactine.

Associations hormonales : l'étude a été faite sur des souris hypophysectomisées, ovariectomisées et surrénalectomisées.

Le développement des acini mammaires normaux et la formation des nodules nécessitent des oestrogènes, des corticoïdes et l'hormone de croissance chez les femelles vierges.

Chez la souris gestante, progestérone et prolactine y sont aussi des facteurs importants. Par opposition à leur formation, le maintien des nodules ne nécessite pas d'oestrogènes. Corticoïdes, prolactine et hormone de croissance suffisent au maintien des nodules une fois formés. Les combinaisons hormonales qui suffisent au maintien des nodules, sont aussi suffisantes à la transformation nodules/tumeurs.

. Rôle des hormones dans les néoplasmes mammaires (26)

Présentation d'une hypothese sur le rôle des hormones sur la cancérogenèse mammaire. Cette hypothèse est basée sur des observations :

- les hormones sont des facteurs directs ou indirects de régulation de la division des cellules mammaires normales
- l'apparition des tumeurs mammaires nécessite une stimulation hormonale sur des cellules qui ont déjà été en contact avec un carcinogène
- les cellules mammaires normales ont une capacité de division limitée tandis que la capacité de division des cellules néoplasiques est infinie
- les cellules normales, en grande quantité, par rapport aux cellules néoplasiques, inhibent la croissance de celles-ci.

L'HYPOTHESE (26)

Parmi leurs nombreuses actions, les hormones auraient deux rôles importants :

1) elles sont nécessaires à la synthèse de l'ADN et par là même elles permettront la division de la cellule initiale transformée par le carcinogène

cellule transformée ——————> cellule transformée fixée
(caractère héréditaire)

2) les hormones permettent d'augmenter la vitesse de division. L'espérance de vie des cellules normales diminue donc par rapport aux cellules transformées
Le taux de cellules normales diminuant, les cellules tumorales surpassent l'influence inhibitrice des cellules mammaires normales.

Le rôle des hormones est un problème complexe, mais il répondrait à différentes questions:

- pourquoi l'action du cancérigène doit-elle être suivie par une stimulation hormonale ?
- pourquoi la cancérogénèse est-elle associée à une longue période de latence ?
- pourquoi les hormones diminueraient-elles la phase de latence et causeraient-elles l'apparition de tumeurs ?

En fait, la longue période de latence entre le stimulus du cancérigène et l'émergence de la tumeur n'est pas encore connue entièrement.

LES FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

Au niveau de la mamelle comme partout ailleurs, la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est un phénomène banal.

L'immunodépression fait partie des causes qui rendent le cancer possible tout en restant exceptionnel.

LES CELLULES NORMALES ENTOURANT LES CELLULES CANCEREUSES (12,20)

L'influence des cellules normales a été mise en évidence grâce à une technique de dissociation enzymatique.

Technique d'expérience

On dissocie grâce à de la hyaluronidase et de la collagénase des lignées de cellules nodulaires prénéoplasiques D 1, D2 et C4.

Sont aussi dissociées des cellules mammaires normales de souris vierges, gestantes ou en lactation.

Expérience n°1

Injection de 10^5 cellules prénéoplasiques D 1,D2 ,C4 au niveau de la mamelle de souris syngénétiques BA1B/c Crg 1

Expérience n°2

Injection d'un mélange de :

10^5 cellules prénéoplasiques + 10^5 cellules normales dans les mêmes conditions que dans l'expérience n°1

Expérience n°3

Transplantation d'un mm3 de tissu nodulaire semblable au tissu D 1, D2.

Résultats

Les cellules nodulaires dissociées ont un pouvoir oncogène nettement supérieur au transplant tissulaire.

La présence de cellules normales mêlées aux cellules nodulaires diminue le pouvoir oncogène des cellules nodulaires à un niveau égal ou inférieur au transplant tissulaire.

Conclusion

La dissociation enzymatique accroît le potentiel tumoral des cellules nodulaires prénéoplasiques mammaires.

Les cellules mammaires normales inhiberaient la croissance des cellules nodulaires prénéoplasiques.

2) LES FACTEURS EXOGENES

Les facteurs exogènes qui peuvent concourir au développement des tumeurs mammaires sont essentiellement de deux sortes :

- les facteurs chimiques
- les facteurs biologiques.

&) LES FACTEURS CHIMIQUES

Des souris sont traitées au 7-12-diméthyl-benzanthracène (7.12 DMBA) ou à l'uréthane.

L'uréthane est administré soit dans l'eau de boisson, soit par injection (20 mg/souris); Le DMBA à raison de 10 mg est dissous dans 0,2ml

d'huile de croton et administré par voie orale.

Dans tous les cas, on retrouve des HAN mais en nombre beaucoup moins important que les hyperplasies canalaires.

Ces hyperplasies canalaires donnent naissance à des adénocarcinomes mammaires in situ où après transplantation dans un bourrelet graisseux mammaire de souris syngénétiques.

Ainsi l'uréthane et le 7-12 DMBA, facteurs chimiques, favoriseraient la formation de HAN et surtout d'hyperplasies canalaires. Ces deux lésions étant des étapes intermédiaires différentes dans le phénomène de cancérisation.

L'effet du DMBA varie en fonction de l'âge de la souris.

Si on traite des souris au DMBA pendant la 8e, 9e et 26e semaines d'âge, on aura beaucoup plus de lésions que si l'on traite une souris à 8, 9 et 10 semaines d'âge. Ce phénomène n'est pas encore très bien connu. On suppose qu'à la 26e semaine, le DMBA permet l'expression morphologique des lésions mammaires induites durant la 8e et 9e semaines.

Les hyperplasies canalaires induites par le DMBA ressemblent à des lésions précoces observées dans le cancer du sein.

L'induction chimique, d'hyperplasies canalaires à incidence relativement élevée, avec association de néoplasmes mammaires, peut nous fournir un système d'étude sur la cancérogénèse mammaire chez la femme.

L'alimentation peut aussi avoir un effet sur les néoplasmes mammaires.

Si l'on nourrit des souris femelles C3H vierges pendant 20 mois avec des taux de phényl alanine (P) variables, on observe : (16) (tableau n°7).

P en pourcentage dans l'aliment	Nodules à 10 mois d'âge % de souris	Tumeurs à 20 mois % de souris
0,075 et 0,090 %	0 %	0%
0,120 %	32 %	24%
0,135		85%
0,150 %	100 %	89%
0,300		100%

Parallèlement les souris nourries avec un taux de 0,075, 0,090 et 0,120% de phénylalanine n'ont pas de cycle oestral, les mamelles sont peu développées et les corps lutéaux ovariens sont atrophiés.

La phénylalanine aurait donc une action indirecte sur le développement des nodules et des tumeurs en modifiant le milieu hormonal de la souris.

- LE FACTEUR BIOLOGIQUE

Le facteur biologique important est un mammovirus ou oncornavirus .

Le cancer mammaire de la souris est dû au virus : Mu-MTV (Murine Mammary tumor Virus) dont les principales souches sévissent sur des lignées américaines (C 3H et Hybrides) et européennes (R III et hybrides).(tableau n°8).

Les HAN sont des lésions qui existent :

. de façon induite chez des souris sans MTV mais traitées avec différentes hormones ou différents carcinogènes chimiques

. de façon spontanée chez des souris MTV infectées

Les virus Mu-MTV favorisent,à la fois, la transformation du tissu normal en tissu précancéreux et la transformation des lésions précancéreuses en tumeurs mammaires.

	Lignées américaines C 3H et hybrides	Lignées européennes R III et hybrides
Transmission du virus	lait	lait et gamètes
Lésions précancéreuses	HAN spontanée	plaques
Cancers	Adénocarcinome type A Classification de Dunn	Adénocarcinome type B Classification de Dunn.

Tableau n°8

Nous venons de voir différents facteurs favorisant le développement des lésions précancéreuses en tumeurs. Nous allons essayer d'expliquer,maintenant, l'origine de ces lésions précancéreuses.

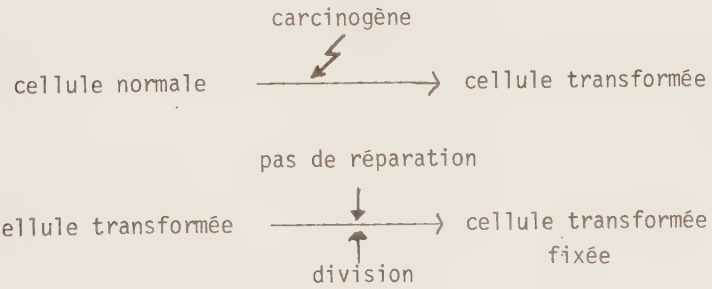
D) L'ORIGINE DES LESIONS PRECANCEREUSES

L'HYPOTHESE DE BERENBLUM

La période qui va de la cellule normale à l'apparition d'une population de cellules néoplasiques peut être divisée en deux étapes : l'initiation puis, la promotion (hypothèse diphasique de Berenblum).

. *L'INITIATION* (13)

Elle correspond aux phases :



Mais, dans cette hypothèse ou se situe la lésion précancéreuse ?

Grâce à la technique de dissociation cellulaire vue précédemment, du tissu mammaire de souris donneuses âgées de 2 mois a été dissocié.

10^5 de ces cellules viables sont injectées au niveau de la mamelle de souris syngénétiques âgées de 3 semaines.

Après 10 semaines, les prolifération sont examinées et classées comme :

. prolifération canalaires
. HAN
. tumeurs
. association des trois types.

Il y avait donc des cellules transformées parmi les 10^5 cellules du départ.

Ces cellules proviennent de donneuses âgées de 2 mois, les HAN et les tumeurs n'apparaissent jamais avant l'âge de 8 à 9 mois chez ces souris. Ceci nous montre que des cellules transformées nodulaires inapparentes existent longtemps avant l'apparition des HAN ou des tumeurs, et que leur nombre augmente avec l'âge des souris.

L'initiation pose un problème : en effet, contrairement à la peau ou au foie, au bout d'un délai relativement court (90 jours), une simple exposition brève à un carcinogène tel que le DMBA provoque la formation,à la fois,de néoplasmes et de lésions supposées précancéreuses. On peut se poser la question :

l'étape précancéreuse est-elle vraiment obligatoire ?

Au moment de l'initiation, l'état physiologique de la mamelle est important.Par exemple, chez la souris :

- la gestation ou la pseudogestation facilite la formation de cancer chimio-induit
- les tumeurs pituitaires secrétant de la prolactine favorisent aussi la cancérogénèse

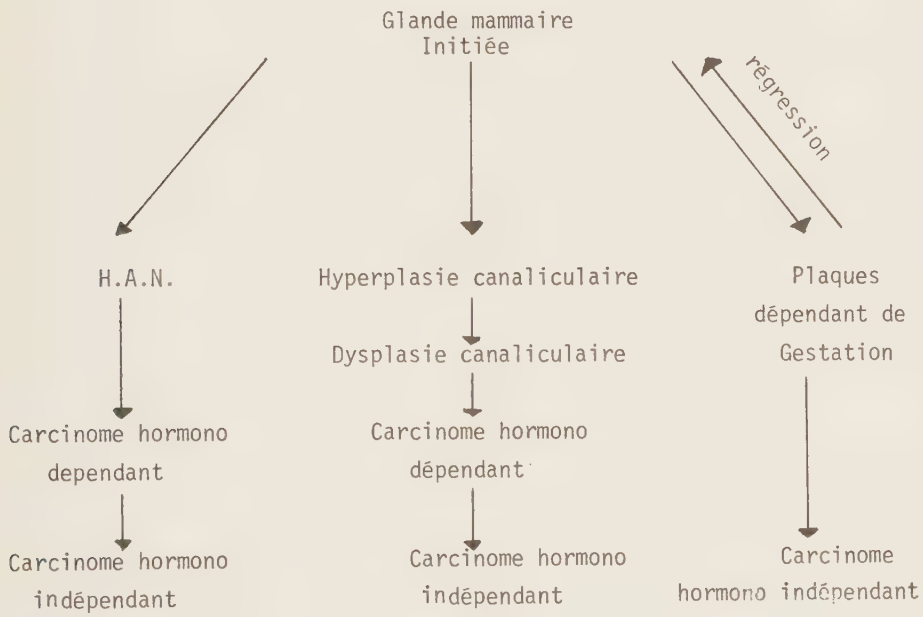
En fait l'action hormonale sur l'initiation pourrait être de deux ordres :

- la prolactine influence le métabolisme de l'épithélium cellulaire. L'épithélium deviendrait plus récepteur ou plus réfractaire au carcinogène
- les différentes hormones favorisent la multiplication cellu-

laire, or il faut une multiplication de la cellule initiée pour la fixer.

. *LA PROMOTION* (13)

La promotion correspond au passage glande mammaire initiée, cancer.
Pour résumer :



Le développement des tumeurs mammaires chez la souris fait partie des systèmes les plus complexes de cancérogénèse.

Malgré cette complexité, les HAN restent le modèle, le moins contesté, d'organisation biologique et biochimique des étapes de la cancérogénèse.

LA RATTE

I - Les Différentes Lésions Précancéreuses

I.I- LES H.A.N.

Contrairement à la souris où les HAN sont considérés comme lésions prénéoplasiques, chez le rat, il y a beaucoup de contestations.

A) LES H.A.N. = LESIONS PRENEOPLASIQUES (6)

BEUVING et col. (1967) ont trouvé de très petits nodules mammaires chez des rattes Lewis après traitement au DMBA.

Ces nodules sont pareils aux H.A.N décrits précédemment chez la souris.

BEUVING, en 1969, a transplanté ces H.A.N au niveau de la mamelle de rattes normales syngénétiques. Un certain nombre de transplants ont donné des adénocarcinomes typiques.

Il apparaît donc que les H.A.N sont des lésions précancéreuses mais que seuls quelques nodules peuvent se développer et se transformer en adénocarcinomes.

Ceci étant valable chez la ratte comme chez la souris.

B) LES HAN NE SONT PAS FORCEMENT PRENEOPLASIQUES (5)

Des rattes Fisher, âgées de 50 à 60 jours reçoivent per os 10, 15 ou 20 mg de 7.12 DMBA mélangés à de l'huile de sésame.

Au niveau des mamelles de tous les animaux traités, on peut observer des tumeurs et des nodules hyperplasiques. Après l'administration du DMBA, le nombre des lésions augmente avec le temps.

Les lésions hyperplasiques observées peuvent être divisées en 4 catégories :

- nodules hyperplasiques acineux
- nodules d' acini distendus
- nodules fibreux
- hyperplasies canalaires.

Des H.A.N sont transplantés au niveau des mamelles abdominales de rattes âgées de 3 semaines.

Les nodules transplantés ont produit des hyperplasies à partir desquelles aucune tumeur ne s'est développée.

Il apparaît donc que le DMBA provoque l'apparition à la fois de tumeurs et de lésions hyperplasiques. Mais, sur ces rattes Fisher aucun lien n'a été prouvé entre les tumeurs et les hyperplasies.

De plus le DMBA par voie intra-veineuse provoque la formation de nombreux HAN (une seule injection suffit) tandis que, sous la forme d'applications externes sur la mamelle, le DMBA provoque la formation d'adénocarcinomes dans la glande traitée, mais aucun HAN n'apparaît.(30)

Les HAN n'entrent donc pas dans la cancérogénèse mammaire, dûs au DMBA utilisé en applications.

Ces différentes observations nous montrent que même si les HAN peuvent être des lésions précancéreuses chez la ratte, elles jouent, ici, un rôle moins important que chez la souris.

1.2.- LESIONS FIBREUSES (13)

Au cours du développement de tumeurs spontanées chez des rattes Albany de très petits épaississements fibreux ont pu être observés. On peut les diviser en deux catégories.

- Dans la première catégorie, du tissu fibreux se développe dans les espaces interstitiels. Il remplace le tissu adipeux et progressivement va envelopper les lobules mammaires. Une capsule ainsi formée compressera les structures entourées. Cette lésion ne concerne qu'une partie bien localisée de la glande.

- Dans la deuxième catégorie, le tissu fibreux apparaît directement dans et juste autour des parties sécrétantes de la mamelle.

Des fibroadénomes se développeront ultérieurement à partir de ces lésions. La plupart des fibroadénomes sont des tumeurs bénignes mais une petite portion d'entre eux peuvent évoluer vers la malignité.

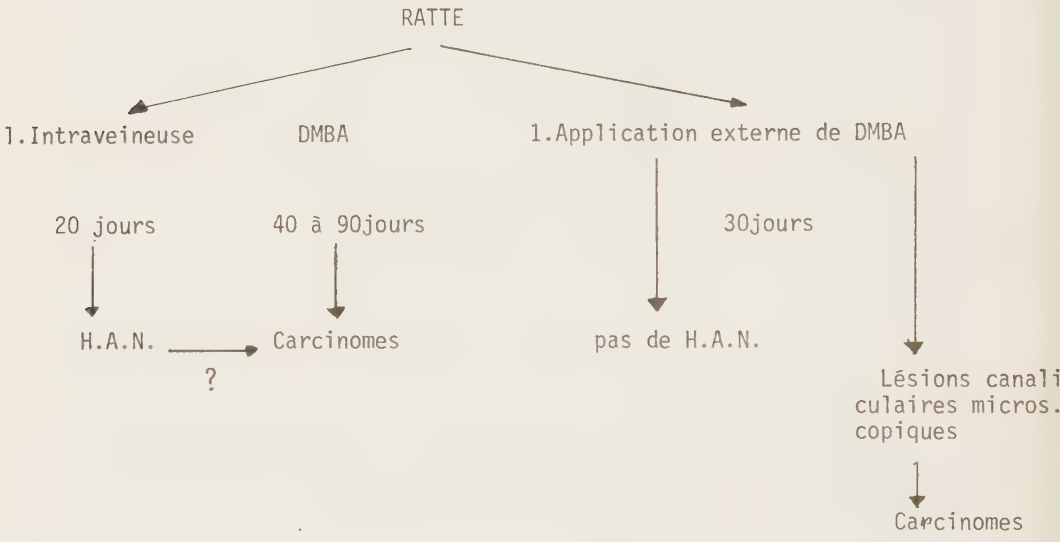
1.3.- LES HYPERPLASIES CANALICULAIRES

L'hyperplasie canaliculaire est une prolifération atypique de l'épithélium dans la lumière des canalicules.

Chez la ratte, comme chez la souris, nous retrouvons les mêmes caractéristiques morphologiques. Mais, cette lésion contrairement aux HAN prend beaucoup plus d'importance chez la ratte que chez la souris.

Elle a, d'ailleurs, aussi un rôle important chez la femme.

Pour reprendre l'expérience précédente de SINHA et DAO (1974) :



En fait, l'origine du carcinome :

- chez la souris, c'est plutôt les HAN
- chez la ratte, c'est plutôt l'hyperplasie canaliculaire

Les plaques sont elles des lésions non décrites chez les rats.

Après avoir décrit les lésions précancéreuses, voyons leur passage à l'état de tumeurs cancéreuses.

II.- De l'Etat Précancéreux à la Tumeur Cancéreuse

II.1.- DEVENIR MORPHOLOGIQUES DES LESIONS PRECANCEREUSES

Comme chez la souris, les HAN vont former des adénocarcinomes.

Mais, ainsi que nous venons de le voir, la principale lésion précancéreuse aboutissant au carcinome , c'est l'hyperplasie canaliculaire.

Il reste à voir les fibroadénomes.

Les fibroadénomes sont bénins mais un très petit nombre d'entre eux peuvent diverger vers la malignité en suivant deux voies :

. la voie la plus courante, est l'évolution vers le sarcome. Cette progression peut se faire de façon spontanée (comme cela arrive occasionnellement dans l'espèce humaine), où après traitement hormonal, ou même encore après l'injection d'un carcinogène

. la deuxième voie vers la malignité.
C'est le développement d'une tumeur cancéreuse à composante épithéliale. Dans ce cas aussi, l'évolution peut être spontanée ou provoquée par des traitements hormonaux.

Dans de très nombreux cas fibroadénomes et carcinomes sont retrouvés ensemble.

II.2. - LES FACTEURS DE DEVELOPPEMENT

A) LES FACTEURS ENDOGENES-HORMONES

Les facteurs endogènes sont les mêmes que chez la souris, mais nous nous limiterons ici aux facteurs hormonaux. En effet ce sont eux qui ont fait l'objet de nombreuses expériences.

1) Oestrogènes et progestérone

a) action précoce (17)

Observation :

La gestation avant ou juste après une exposition à un carcinogène chimique (DMBA) inhibe, chez la ratte, le développement des tumeurs mammaires.

Des rats femelles Sprague Dawley âgées de 60 jours, sont traitées avec des oestrogènes et/ou de la progestérone, vingt jours avant l'injection de 7,12 DMBA. Résultat : une diminution du taux de cancer mammaire est observée.

Explication:

Les traitements précoces à la progestérone et/ou à l'oestradiol semblent protéger les tissus mammaires contre l'action de promotion des carcinogènes. Ils inhiberaient la croissance normale de l'épithélium mammaire pendant la période de sensibilité optimale au DMBA.

b) action ultérieure (3) (4)

Première série d'observation (tableau n°9)

Rats	Opération et traitements			Résultats
Femelle	Ovariectomie	7.15 jours →	DMBA	Tumeurs
Femelle	Ovariectomie	30jours →	DMBA	Rien
Mâle	Greffe d'ovaires	25jours →	DMBA	Tumeurs
Mâle	DMBA	25 jours →	Greffe d'ovaires	Rien

élaboré à partir de (4).

. L'hormone ovarienne est donc nécessaire pendant une certaine période de la vie de l'animal pour sensibiliser les cellules mammaires (une ovariectomie pratiquée 30 jours avant l'injection de DMBA annule l'effet de celui-ci).

. Par contre, le DMBA agit sur des rattes ovariectomisées 7 à 15 jours avant. L'initiation cancéreuse par le DMBA n'a donc pas besoin d'hormone ovarienne.

Deuxième série d'observations (4)

1) sur les rattes

Traitement	Opération	Résultat histologique par animal
J_0 DMBA ⟶	J_{30} ovariectomie ⟶	J_{120} 3 nodules hyperplasiques
J_0 DMBA ⟶	J_{30} ovariectomie + J_{60} greffe d'ovaires ⟶	J_{120} 10 3 nodules hyperplasiques

élaboré à partir de (4)

2) l'ovariectomie n'empêche pas le maintien des nodules hyperplasiques

3) le benzoate d'oestradiol administré 15 à 30 jours après l'apparition des tumeurs mammaires provoque une augmentation importante de la taille et du poids de celles-ci.

4) les carcinomes mammaires chimio-induits régressent spontanément en l'absence de réactivation par l'oestradiol.

Donc l'initiation par le DMBA n'a pas besoin d'oestrogène ovarien si les cellules mammaires ont été précédemment sensibilisées par lui.

Une fois la transformation néoplasique des cellules effectuée, les cellules malignes peuvent survivre un certain temps dans un milieu déficient en hormone ovarienne.

Par contre, le milieu hormonal produit par les ovaires, in situ ou après greffe d'ovaires, est nécessaire à la formation des nodules. 103 nodules hyperplasiques avec présence d'ovaires contre 3 nodules en l'absence d'ovaires.

Dans un stade ultérieur, l'oestradiol facilite la croissance et le maintien des tumeurs mammaires.

2) La prolactine (24,23)

a) interactions prolactine-oestrogènes

°Action des oestrogènes sur la prolactine (24)

Des rattes, Sprague-Dawley âgées de 50 jours reçoivent une injection de 5 mg de 7,12 DMBA.

15 à 30 jours après l'apparition de tumeurs mammaires palpables, un implant de benzoate d'oestradiol est greffé au niveau de leur cerveau, soit dans l'éminence médiane (lieu ou se situe l'axe hypothalamo -hypophysaire), soit dans le cortex en dehors de l'éminence médiane.

25 jours après l'implantation :

- le nombre de tumeur par rat ainsi que la taille et le poids de ces tumeurs est de façon significative plus grande chez les rats implantés au niveau de l'éminence médiane que dans les autres groupes.
- le benzoate d'oestradiol aurait une action directe sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

En réalisant des dosages sériques, l'action du benzoate d'oestradiol a été déterminée. Il augmente le taux sanguin de prolactine.

L'hormone ovarienne a une autre action. En effet :

1) des lésions électrolytiques de l'hypothalamus provoquent une libération de prolactine pituitaire. Ceci a pour conséquence une augmentation des tumeurs chimio induites. (29)

2) l'ovariectomie chez ces rattes provoque une rapide régression de ces tumeurs malgré le haut taux de prolactine plasmatique.

3) la greffe de deux ovaires chez des rats ovariectomisés et ayant subit ces lésions hypothalamiques ne provoque pas de diminution rapide de la croissance tumorale.

Le stimulus de la prolactine sur la croissance des tumeurs mammaires est donc dépendant de la présence d'hormones ovariennes.

°Action de la prolactine sur les oestrogènes

Nous venons de voir que les oestrogènes permettent :

- l'augmentation du taux de prolactine sérique
- l'action de la prolactine sur les tumeurs mammaires.

Inversement, il est démontré que la prolactine potentialise l'effet oestrogénique en augmentant le nombre des récepteurs oestrogéniques des cellules cibles.

b) la prolactine

La prolactine a pratiquement les mêmes effets que les oestrogènes chez la ratte à savoir :

1) la prolactine, avant le traitement carcinogène, diminue le nombre des tumeurs

2) mais surtout la prolactine après le traitement carcinogène permet l'augmentation du nombre des tumeurs, et favorise le développement tumoral .

3) L'hydrocortisone (10)

L'étude est faite sur des rattes Sprague Dawley traitées au 7.12 DMBA et ensuite surrénalectomisées.

Ces rattes présentent une augmentation du nombre et de la taille des tumeurs mammaires par rapport aux rattes non surrénalectomisées.

L'injection précoce de 1 mg d'acétate d'hydrocortisone, chez des

rattes traitées aux DMBA et surrénalectomisées a pour conséquence de rendre le nombre et la taille des tumeurs tout à fait comparables à celles des rattes uniquement traitées au DMBA.

La surrénalectomie stimule donc la croissance des tumeurs mammaires. En fait, la surrénalectomie, par le biais de la diminution de l'hydrocortisone, agit en augmentant le taux de prolactine sanguin.

B) LES FACTEURS EXOGENES

Seront évoqués ici trois types de facteurs :

- les facteurs chimiques
- les facteurs physiques
- les facteurs biologiques.

1) Les facteurs chimiques

a) un exemple : le 7.12 DMBA (13)

Comme chez la souris, une des substances carcinogènes les plus employées est le 7.12 DMBA. Par contre, chez la ratte, le DMBA a des effets différents suivant les doses utilisées et suivant la voie d'administration.

DOSES UTILISEES : à faible dose le DMBA produit essentiellement des fibro-adénomes.

à forte dose (quelques mg) le DMBA aura pour conséquence la formation d'adénocarcinomes.

VOIES D'ADMINISTRATION :- par la voie externe sous forme d'application directe sur la mamelle, le DMBA produit des lésions canaliculaires puis des adénocarcinomes

- par la voie intraveineuse, ou per os, les lésions précoces seront :

- des HAN
- des nodules d' acini distendus
- nodules fibreux
- hyperplasies canalaires.

b) l'effet du régime alimentaire (9,8)

C'est surtout le taux de graisse dans l'alimentation qui a été étudié.

L'action des graisses, a été étudiée, sur des rattes traitées avec différentes doses de DMBA, à savoir : 1 mg, 2,5mg et 5 mg de DMBA.

L'huile utilisée est de l'huile de blé à la dose de 20% où 0,5% dans l'alimentation , les résultats ont été :

% d'huile de blé dans l'aliment	Adénocarcinomes	Fibroadénomes	Adénomes
	1 MG de DMBA		
20 %	6	6	1
0,5 %	3	1	1
	2,5 MG de DMBA		
20 %	41	1	2
0,5 %	17	1	0
	5 MG de DMBA		
20 %	3	1	3
0,5 %	1	0	0

Que nous considérions les adénomes, les fibroadénomes ou les adénocarcinomes, les rattes Sprague-Dawley nourries avec un régime contenant 20% d'huile de blé, présentent beaucoup plus de tumeurs mammaires que les rattes traitées simultanément et nourries avec un taux faible, 0,5%, d'huile de blé.

Ceci étant valable quelque soit la dose de DMBA injectée.

De même si nous faisons varier dans le temps le régime alimentaire, par rapport à l'injection de 7,12 DMBA, nous constatons que : le type de régime alimentaire après l'administration de 7.12 DMBA a beaucoup plus d'importance sur le nombre de tumeurs mammaires qu'à ce même régime avant le traitement carcinogène.

Le régime alimentaire en graisse a donc beaucoup d'importance , mais comment intervient-il ?

Une hypothèse a été faite. Le régime hyperlipidique agirait sur le taux d'oestrogène et de prolactine circulants

Pour vérifier ceci, des rattes, prétraitées au DMBA et nourries avec des doses soit élevées , soit faibles en graisse, reçoivent un traitement anti prolactine le Cb.154 ou anti oestrogénique le u.11,100 A.

Les résultats ont donné :

AVEC L'ANTIOESTROGENE : une régression globale du développement des tumeurs mammaires

: mais quand même un développement des tumeurs plus important chez les rattes nourries avec un régime riche en graisse que chez les rattes dont le régime était pauvre en graisse

AVEC l'ANTI.PROLACTINE : une disparition ou une régression du développement tumoral suivant la dose de DMBA utilisée

lors de régression tumorale, il n' a pas de différence que le régime soit riche ou pauvre en graisse.

Ces résultats nous montrent que les régimes riches en graisse favorisent la croissance tumorale en augmentant les taux de prolactine circulants

Après ces quelques études sur les facteurs chimiques, abordons les facteurs physiques.

2) Les facteurs physiques (14)

Les facteurs physiques qui ont été étudiés sur les cancers mammaires chez la ratte sont les radiations.

Des rattes Sprague-Dawley exposées entièrement à des doses sub-létales de rayons α ou γ ont des tumeurs mammaires au bout d'un an dans 60 à 80 % des cas.

Dans un tiers des cas ce sont des adénocarcinomes,dans les autres cas nous retrouvons des adénofibromes ou des fibroadénomes.

L'incidence tumorale est proportionnelle à la dose d'irradiation. Le nombre de tumeurs et leur vitesse de croissance sont plus grands chez les rats irradiés que chez les rats non irradiés. Parallèlement, nous pouvons constater que le nombre de nodules hyperplasiques alvéolaires est aussi beaucoup plus important chez les rats irradiés que chez les non irradiés.

Ceci n'est pas une preuve que les HAN sont prénéoplasiques chez la ratte, mais c'est un élément de forte présomption en plus.

3) Les facteurs biologiques

Quand on parle de tumeurs mammaires chez la souris les principaux facteurs biologiques mis en cause sont les virus, et, plus spécialement, des oncornovirus de type B . Chez la souris MTV (+), les lésions précancéreuses principalement mises en cause sont les HAN.

Chez les rattes, aucun virus n'a encore été mis en évidence. De la même façon, les HAN sont fortement suspects d'être précancéreux mais la preuve formelle n'a pas encore été apportée.

Nous venons d'étudier différentes lésions précancéreuses chez la souris et chez la ratte. Le plus souvent ces lésions sont communes aux deux espèces, bien qu'elles prennent plus ou moins d'importance suivant l'espèce considérée.

En effet, les nodules hyperplasiques acineux ont un rôle beaucoup plus important dans la cancérogenèse chez la souris que chez la ratte. Par contre, l'hyperplasie canaliculaire a un effet plus déterminant chez la ratte que chez la souris.

Bien qu'ayant de nombreux points communs les lésions précancéreuses peuvent être spécifiques; les plaques,par exemple, ne se rencontrent que chez la souris.

Les facteurs permettant la formation , puis la transformation des lésions précancéreuses sont nombreux, parmi eux, nous retrouvons l'hérédité les hormones, les défenses immunologiques, les facteurs physico-chimiques ainsi que les virus.

Tous ces facteurs nous les avons traités un à un, mais ils n'agissent pas séparément, ils interfèrent et c'est l'addition de plusieurs facteurs de risque qui permet d'arriver à la tumeur mammaire.

Tout ceci est très complexe et l'on peut se poser encore de nombreuses questions, parmi elles :

- l'état précancéreux est-il vraiment une étape obligatoire avant d'arriver au cancer ?

- les hormones sont nécessaires à la cancérogenèse mammaire mais qu'elles sont vraiment leurs actions sur les autres facteurs tels que, les défenses immunitaires, les virus...?
- les HAN chez les souris ont pour principale cause un virus, le Mu-MTV. Signalons que des Ac anti Mu.MTV ont été révélés à plusieurs reprises dans le sérum de femmes porteuses d'un cancer du sein.

Une connaissance plus approfondie du Mu.MTV et des modalités de son action seraient peut être source de prophylaxie et de traitement pour certains cancers du sein ?

Savoir prévenir et lutter contre tous les cancers de la mamelle, chez les animaux domestiques comme chez la femme, ne peut être séparé des connaissances purement théoriques, portant à la fois sur l'étiologie et sur les mécanismes cellulaires et moléculaires de la cancérogenèse.

Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Pr.MAGNOL

VU : le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire

Pr.LAUTIE

VU : Le Président de la Thèse
Pr. GUILHEM

Pr André GUILHEM
Laboratoire d'Histologie
Embryologie - Cytologie
FACULTE de MEDECINE
RANGUEIL
133, route de Narbonne
31400 TOULOUSE

VU et PERMIS d'IMPRIMER
Toulouse, le 22-3-1984

Le Président de l'Université Paul Sabatier

Bibliographie

1) AIDELLS (B.D), DANIEL (C.W.) - Hormone-dependent mammary tumor in strain GR/A mice . II.Preneoplastic and neoplastic properties - J. Natl. Cancer Inst. 57 : 519-526, 1976

2) BENIRSHKE (K), GARNER (F.M.), JONES (T.C) - Pathology of laboratory animals Vol. III, Springer Verlag, New York, Heidelberg, Berlin.

3) BEUVING (L.J) - Mammary tumor formation within outgrowths of transplanted hyperplastic nodules from carcinogen-treated rats - J. Natl. Cancer Inst. 40 : 1287-1291, 1968

4) BEUVING (L.J) - Effects of ovariectomy on preneoplastic nodule formation and maintenance in the mammary glands of carcinogen-treated rats - J. Natl. Cancer Inst. 43 : 1181-1189, 1969

5) BEUVING (L.J), BERN (H.A), DE OME (K.B) - Occurence and transplantation of carcinogen- Induced hyperplastic nodules in fisher rats - J. Natl. Cancer Inst. 39 : 431-447, 1967

6) BEUVING (L.J), LESLIE (J), FAULKIN (J.L) , DE OME (K.B), BERG (V.V.) - Hyperplastic lesions in the mammary glands of Sprague.Dawley rats after DMBA treatment - J. Natl. Cancer Inst. 39 : 423-429, 1967

7) BRADLEY (C.J), KLEDZIK (G.S), REITES (J) - Prolactin and estrogen dependency of rat mammary cancers at early and late stages of development- Cancer Res. 36: 319-324, 1976

8) CARROLL (K.K.) , KHOR (H.T) - Effects of dietary fat and dose level of 7.12 dimethylben( )-anthracene on mammary tumor incidence in rat- Cancer Res. 30: 2260-2264, 1970

9) COHEN (L.A.), PO.CHUEN CHAN - Effect of dietary fat, antiestrogen, and antiprolactin on development of mammary tumors in rats - J. Natl. Cancer Inst. 52 : 25-30, 1974

10) CHEN (H.J.J), BRADLEY (C.J), MEITES (J) - Stimulation of carcinogen-induced mammary tumor growth in rats by adrenalectomy - Cancer Res. 36 : 1414-1417, 1976

11) DE OME (K.B), FAULKIN (L.J), HOWARD (J.R), BERN (A), BLAIR (P.B) - Development of mammary tumor from hyperplastic alveolar nodules transplanted into gland-free mammary fat pads of female C3H mice - Cancer Res. 9 : 515-525, 1959.

12) DE OME (K.B), MIYAMOTO (M.J), OSBORN (R.G), GUZMAN (R.C), LUM (K) - Detection of inapparent nodule transformed cells in the mammary gland tissues of virgin female BALB/cf C3H mice - Cancer Res. 38 : 2103-2111, 1978

13) FABER (E), CAMERON (R) - Sequential analysis of cancer development mammary gland and breast - Adv. Cancer Res. 31 : 169-183, 1980

14) FAULKIN (L.J), SHELLAGER (C.J), DE OME (K.B) - Hyperplastic lesions of Sprague.Dawley rat mammary glands after X radiation - J. Natl. Cancer Inst. 39 : 449-458, 1967

15) GIMBONE (M.A.), GULLINO (P.M) - Angiogenic capacity of preneoplastic lesions of the murine mammary gland as a marker of neoplastic transformation - Cancer Res. 36 : 2611-2620, 1976

16) KUI (Y.H), DE OME (K.B), BRIGGS (G.M) - Inhibition of transformation of mammary preneoplastic nodules to tumor in C3H mice fed a phenylalanine-deficient diet - J. Natl. Cancer Inst. 47 : 245-251, 1971

17) KLEDZIK (G.S), BRADLEY (C.J), MEITES (J) - Reduction of carcinogen induced mammary cancer incidence in rats by early treatment with hormones or drugs - Cancer Res. 34 : 2953-2956, 1974

18) LYER (A.P) , BANERJEE (M.R) - Sequential expression of preneoplastic and neoplastic characteristics of mouse mammary epithelial cells transformed in organ culture - J. Natl. Cancer Inst. 66 : 893-905, 1981

19) MAGNOL (J.P.), ACHACHE (S) - Cancérologie vétérinaire et comparée. Générale et appliquée - edt. Maloine, 1983

20) MEDINA (D) - Prenoplastic lesions in murine mammary cancer - Cancer Res. 36 : 2589-2595, 1976

21) MEDINA (D), SHEPHERD(F), GROPP (T) - Enhancement of the tumorigenicity of preneoplastic mammary nodules lines by enzymatic dissociation J. Natl. Cancer Inst. 60 : 1121-1126, 1978

22) MEDINA (D), WARNER (M.R)- Mammary tumorigenesis in chemical carcinogen-treated mice - IV. Induction of mammary ductal hyperplasia - J. Natl. Cancer Inst. 57 : 331-337, 1976.

32) WELLINGS (S.R.), JENSEN (H.M), MARCUM (MG) - An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions - J. Natl. Cancer Inst. 55 : 231-273, 1975

33) WELSH (C.W.) - Prophylaxis of early preneoplastic lesions of the mammary gland - Cancer Res. 36 : 2621-2625, 1976

34) WELSH (C.W.) -La prolactine et le développement des lésions précoces néoplasiques de la mamelle - Cancer Res. 38, 4054-4058, 1978

35) WELSH (C.W), NAGASAWA (H) - Prolactin and murine mammary tumorigenesis. A review - Cancer Res. 37: 951-963, 1977